

## ZOLPIDEM E PREJUÍZO COGNITIVO: IMPLICAÇÕES FARMACODINÂMICAS NOS RECEPTORES GABA-A

ZOLPIDEM AND COGNITIVE IMPAIRMENT: PHARMACODYNAMIC IMPLICATIONS ON GABA-A RECEPTORS

ZOLPIDEM Y DETERIORO COGNITIVO: IMPLICACIONES FARMACODINÁMICAS EN LOS RECEPTORES GABA-A

Isabela Volpato<sup>1</sup>  
Janine Paulino Rodrigues<sup>2</sup>  
Maycon Albino da Silva<sup>3</sup>  
Polianna Teodoro Elias<sup>4</sup>  
Simony Muller Davet<sup>5</sup>

**RESUMO:** O hemitartarato de zolpidem, hipnótico da classe das imidazopiridinas, foi desenvolvido como alternativa aos benzodiazepínicos, visando minimizar efeitos como dependência e prejuízo cognitivo. Atua seletivamente na subunidade  $\alpha_1$  dos receptores GABA-A (ácido gama-aminobutírico), promovendo ação sedativa com menor incidência de efeitos ansiolíticos e miorelaxantes. Apesar de sua eficácia no tratamento da insônia de curto prazo, o uso prolongado tem sido associado a tolerância, dependência e comprometimento cognitivo. **Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática para investigar as implicações farmacodinâmicas do zolpidem nos receptores GABA-A que possam estar associadas ao prejuízo cognitivo em seus usuários, contribuindo para o esclarecimento dos riscos neuropsiquiátricos envolvidos no uso deste medicamento. **Metodologia:** Esta revisão sistemática seguiu as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), os critérios de inclusão foram estudos publicados entre 2015 e 2025 nas bases PubMed, SciELO, LILACS, MEDLINE e Google Acadêmico. Foram incluídos artigos publicados nos últimos dez anos, nos idiomas inglês, espanhol ou português, que abordassem especificamente a ação farmacodinâmica do zolpidem nos receptores GABA-A, com dados clínicos relevantes e impacto na função cognitiva, de pesquisas originais. Excluíram-se revisões, trabalhos acadêmicos (TCCs, dissertações, teses), e-books, artigos com acesso restrito e duplicações de revisão. **Resultados:** Após a triagem cinco estudos foram incluídos por abordarem diretamente a relação entre zolpidem, receptores GABA-A e cognição. Os estudos analisados ao longo do tempo convergem para a compreensão de que os efeitos farmacodinâmicos do zolpidem nos receptores GABA-A — particularmente por sua afinidade pelas subunidades  $\alpha_1$  — estão fortemente associados a prejuízos cognitivos e comportamentais. Esses efeitos são corroborados por evidências experimentais, observacionais e clínicas, indicando que o uso prolongado ou inadequado do zolpidem representa um risco neuropsiquiátrico considerável. **Conclusão:** Diante do aumento do consumo de zolpidem, sobretudo em contextos de uso prolongado, e dos relatos de eventos adversos relacionados à cognição, torna-se imprescindível aprofundar o entendimento dos mecanismos envolvidos nesses efeitos. Embora a eficácia do zolpidem como hipnótico de curta duração esteja amplamente estabelecida, os impactos neurocognitivos decorrentes de sua ação farmacodinâmica sobre os receptores GABA-A ainda carecem de investigação aprofundada.

3223

**Palavras-chave:** Zolpidem. Cognição. Receptores GABA-A. Receptores GABA.

<sup>1</sup>Discente, Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL.

<sup>2</sup>Discente, Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL.

<sup>3</sup>Discente, Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL.

<sup>4</sup>Discente, Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL.

<sup>5</sup>Orientador Discente, Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL.

**ABSTRACT:** Zolpidem hemitartrate, a hypnotic from the imidazopyridine class, was developed as an alternative to benzodiazepines, aiming to reduce adverse effects such as dependence and cognitive impairment. It acts selectively on the  $\alpha_1$  subunit of GABA-A (gamma-aminobutyric acid) receptors, promoting sedative effects with a lower incidence of anxiolytic and muscle relaxant actions. Despite its effectiveness in treating short-term insomnia, prolonged use has been associated with tolerance, dependence, and cognitive deficits. **Objective:** To conduct a systematic review investigating the pharmacodynamic implications of zolpidem on GABA-A receptors that may be linked to cognitive impairment in users, contributing to the understanding of the neuropsychiatric risks associated with its use. **Methodology:** This systematic review followed the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines. Inclusion criteria comprised original research articles published between 2015 and 2025, in English, Spanish, or Portuguese, from databases including PubMed, SciELO, LILACS, MEDLINE, and Google Scholar. Studies had to specifically address the pharmacodynamic action of zolpidem on GABA-A receptors, with relevant clinical data and cognitive impact. Excluded were review articles, academic works (such as undergraduate theses, dissertations, and theses), e-books, paywalled articles, and duplicated reviews. **Results:** After screening, five studies were included for directly addressing the relationship between zolpidem, GABA-A receptors, and cognition. Over time, these studies converge on the understanding that the pharmacodynamic effects of zolpidem—particularly due to its affinity for  $\alpha_1$  subunits—are strongly associated with cognitive and behavioral impairments. These effects are supported by experimental, observational, and clinical evidence, indicating that prolonged or inappropriate use of zolpidem poses a considerable neuropsychiatric risk. **Conclusion:** Given the increasing use of zolpidem, especially in prolonged contexts, and reports of cognition-related adverse effects, it is crucial to deepen the understanding of the mechanisms involved. While zolpidem's efficacy as a short-acting hypnotic is well established, the neurocognitive impacts resulting from its pharmacodynamic action on GABA-A receptors still require further investigation.

**Keywords:** Zolpidem. Cognition. GABA-A Receptors. GABA Receptors.

## INTRODUÇÃO

O hemitartrato de zolpidem constitui um hipnótico pertencente à classe das imidazopiridinas, desenvolvido na década de 1980 com o intuito de oferecer uma alternativa mais segura aos benzodiazepínicos para o tratamento da insônia. O seu desenvolvimento foi orientado pela necessidade de minimizar os efeitos adversos frequentemente associados aos benzodiazepínicos, tais como dependência, tolerância e prejuízos cognitivos (Instituto de Psiquiatria do Paraná, 2025).

O mecanismo de ação do zolpidem fundamenta-se na sua ligação seletiva à subunidade  $\alpha_1$  dos receptores GABA-A (ácido gama-aminobutírico), que são os principais mediadores da neurotransmissão inibitória no sistema nervoso central (Azevedo et al., 2022). A ativação desses receptores provoca o influxo de íons cloreto nas células neuronais, promovendo a hiperpolarização da membrana e a consequente redução da excitabilidade neuronal. Tal ação

farmacodinâmica explica a sua eficácia na indução e manutenção do sono, destacando-se pela menor ocorrência de efeitos ansiolíticos, miorelaxantes e anticonvulsivantes quando comparado aos benzodiazepínicos tradicionais (Azevedo *et al.*, 2022).

Apesar do uso amplamente difundido e da aparente segurança para tratamentos de curta duração, o uso prolongado do zolpidem tem sido associado ao desenvolvimento de tolerância, dependência e à síndrome de abstinência em casos de interrupção abrupta. Além disso, a literatura relata diversos efeitos adversos, como sedação residual, amnésia anterógrada, alucinações, distorções perceptivas, episódios de sonambulismo e, em casos mais graves, convulsões. Também são frequentemente descritos efeitos colaterais como cefaleia, sonolência diurna, tontura, fadiga, distúrbios gastrointestinais e náuseas (Souza, Lima & Pereira, 2023).

Embora aprovado pela FDA (*descrever a sigla*) para o tratamento da insônia, o uso do zolpidem está relacionado a efeitos adversos, incluindo comprometimento cognitivo, tolerância, insônia de rebote, acidentes e transtornos por uso de substâncias. Estudos recentes indicam que o risco de déficits cognitivos e psicomotores é elevado especialmente em uso prolongado, o que pode levar ao aumento das doses para manutenção da eficácia. (Lima, Tardelli & Fidalgo, 2024).

A pandemia do Coronavírus impactou significativamente a saúde mental da população a partir de 2020, intensificando a demanda por medicamentos psicotrópicos para tratamento de transtornos como insônia, ansiedade e depressão. Dados da plataforma Consulta Remédios indicaram um aumento de até 113% na procura por esses medicamentos em 2021, destacando-se o hemitartarato de zolpidem entre os cinco ansiolíticos mais solicitados nesse período (Dos Santos Junior *et al.*, 2023). O consumo do medicamento apresentou um crescimento expressivo na Dose Diária Definida por 1000 habitantes-dia (DHD), passando de 6,20 para 8,52 entre 2018 e 2020, um acréscimo de 22,6% (Dos Santos Junior *et al.*, 2023).

Além dos aspectos epidemiológicos, a literatura científica recente evidência que o uso excessivo ou prolongado do zolpidem pode levar ao desenvolvimento de tolerância, dependência física e psíquica, bem como a efeitos adversos como fadiga, irritabilidade e cefaleia, comprometendo a qualidade de vida dos pacientes e aumentando os riscos associados ao uso continuado (Cavaliere *et al.*, 2024).

A seletividade pela subunidade  $\alpha_1$ , embora reduza efeitos ansiolíticos e anticonvulsivantes, pode estar associada a alterações na memória de curto prazo, dado que essa subunidade é expressa em áreas cerebrais envolvidas na consolidação da memória, como o hipocampo (Inagaki *et al.*, 2010).

Diante do aumento do consumo de zolpidem, sobretudo em contextos de uso prolongado, e dos relatos de eventos adversos relacionados à cognição, torna-se imprescindível aprofundar o entendimento dos mecanismos envolvidos nesses efeitos. Embora a eficácia do zolpidem como hipnótico de curta duração esteja amplamente estabelecida, os impactos neurocognitivos decorrentes de sua ação farmacodinâmica sobre os receptores GABA-A ainda carecem de investigação aprofundada.

Assim, a presente revisão objetiva investigar as implicações farmacodinâmicas do zolpidem nos receptores GABA-A que possam estar associadas ao prejuízo cognitivo em seus usuários, contribuindo para o esclarecimento dos riscos neuropsiquiátricos envolvidos no uso deste medicamento.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, de caráter descritivo, que adotou os critérios do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), conforme as recomendações PRISMA de Galvão e Pansan (2015).

A busca sistemática dos artigos indexados, foi realizada no mês de abril de 2025, por meio de buscas nas bases de dados eletrônicas PubMed, SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Google Acadêmico. Os descritores para busca foram definidos após consulta no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), associados entre si, conforme combinações pelo operador booleano “AND” e “OR”, sendo eles: Zolpidem, Cognição, Receptores GABA e Receptores GABA-A. O Quadro 1 apresenta a estratégia de busca utilizada.

**Quadro 1** – Estratégias de busca nas bases de dados

Base de Dados	Descritores Utilizados	Filtros Aplicados
PubMed	"Zolpidem" AND "Cognition" OR "Cognitive Function" AND "GABA Receptors" OR "GABA-A Receptors"	Ano: 2015–2025; Idioma: português, inglês, espanhol Texto completo gratuito Ensaio clínicos Ensaio controlado randomizado
SciELO	Zolpidem AND Cognição OR "Função Cognitiva" AND "Receptores GABA" OR "Receptores GABA-A"	Ano: 2015–2025; Idioma: português, inglês, espanhol Texto completo Tipo de estudo: Artigo
LILACS	Zolpidem AND Cognição OR "Função Cognitiva" AND "Receptores GABA" OR "Receptores GABA-A"	Ano: 2015–2025; Idioma: Todos Texto completo

		Tipo de estudo: Ensaio clínico controlado, Estudo Observacional, Estudo de Prevalência, Fatores de risco
Google Acadêmico	Zolpidem AND Cognição OR "Função Cognitiva" AND "Receptores GABA" OR "Receptores GABA-A"	Ano: 2015–2025 Idioma: Todos Tipo de Estudos: Qualquer tipo.
MedLine	"Zolpidem" AND "Cognition" OR "Cognitive Function" AND "GABA Receptors" OR "GABA-A Receptors"	Ano: 2015–2025; Idioma: português, inglês, espanhol Texto completo gratuito Ensaio clínicos Ensaio controlado randomizado

**Fonte:** Próprios Autores.

Os critérios de inclusão desta revisão sistemática englobaram artigos publicados nos últimos 10 anos (de 2015 a 2025), disponíveis nos idiomas inglês, espanhol ou português, que abordassem especificamente implicações farmacodinâmicas do zolpidem nos receptores GABA-A. Além disso, foram considerados estudos que apresentassem dados clínicos relevantes e informações substanciais sobre os receptores GABA-A e ação farmacodinâmica do zolpidem sobre os receptores GABA-A, bem como os possíveis impactos dessa interação na função cognitiva, incluindo pesquisas originais, a fim de fornecer uma visão abrangente do tema.

3227

Os critérios de exclusão foram: estudos que não estivessem relacionados a interação entre o zolpidem, os receptores GABA-A, artigos com acesso pago, trabalhos de Conclusão de Curso, dissertações, teses e e-books também foram excluídos, bem como estudos de revisão.

A seleção dos artigos foi realizada de forma independente por dois revisores, que avaliaram os títulos, resumos e textos completos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Qualquer discordância foi resolvida por consenso, envolvendo um terceiro revisor quando necessário. Os textos completos dos artigos identificados na etapa anterior foram analisados para determinar sua elegibilidade para extração de dados. Dos estudos selecionados, foram extraídas informações com base nas seguintes variáveis: características dos estudos (autores, ano de publicação, metodologia, amostra e objetivos) e principais resultados encontrados.

## RESULTADOS

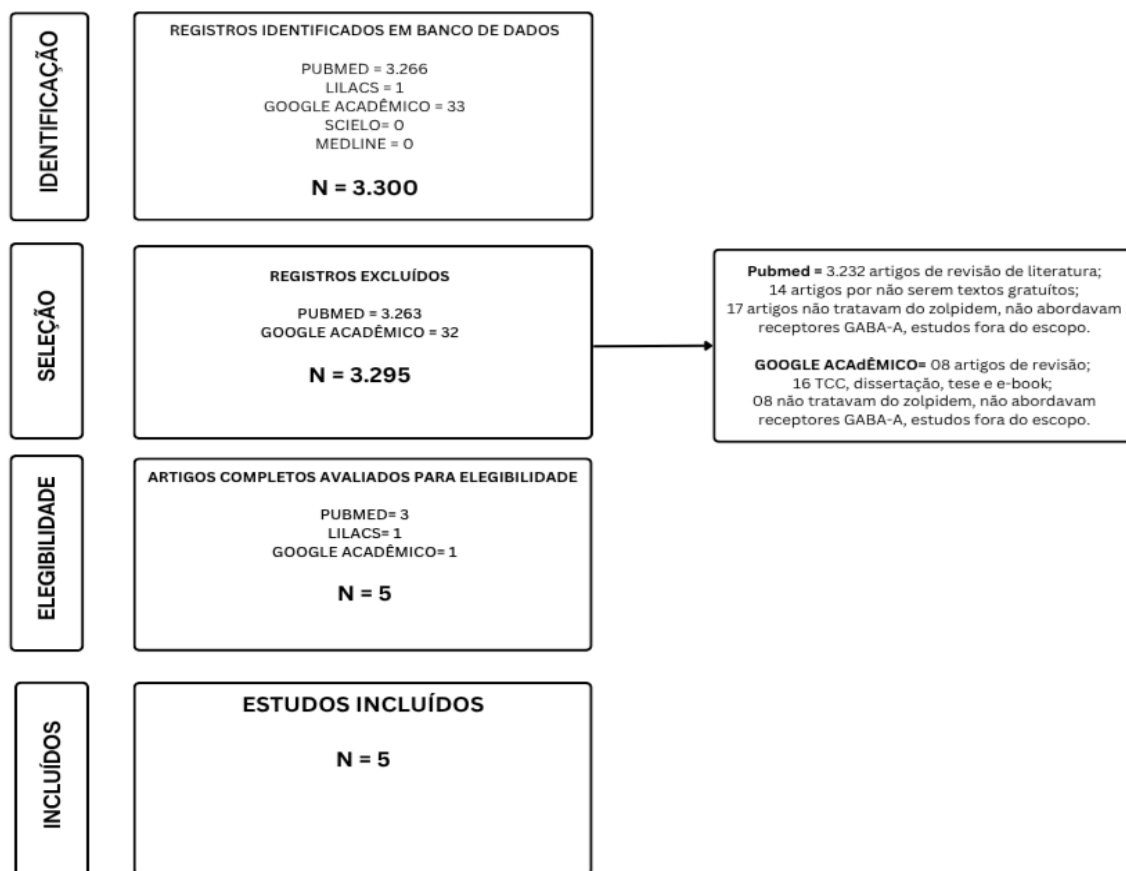
Foram identificados, ao todo, 55 registros nas buscas, distribuídos da seguinte maneira: PubMed (n = 21), LILACS (n = 1), Google Acadêmico (n = 33), SciELO (n = 0) e MEDLINE (n

= o). Em seguida, realizou-se a triagem dos títulos e resumos para avaliar a adequação dos estudos ao escopo da revisão. Nesta fase, 50 estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão, estando fora do recorte temático da pesquisa, uma vez que esses estudos não abordaram de forma direta a temática central da presente revisão, que consiste na análise das implicações farmacodinâmicas do zolpidem nos receptores GABA-A que possam estar associadas ao prejuízo cognitivo. Dessa forma, a exclusão desses trabalhos foi fundamental para garantir a consistência, a fidedignidade e a relevância dos dados, assegurando que apenas estudos diretamente relacionados ao objetivo da pesquisa fossem considerados na síntese final dos resultados.

Posteriormente, os textos completos de cinco artigos foram avaliados quanto à elegibilidade para inclusão na revisão. Todos os cinco estudos cumpriram os critérios de seleção e foram incorporados na análise final, totalizando cinco estudos incluídos na revisão.

A figura abaixo mostra o fluxograma PRISMA de elegibilidade dos artigos selecionados no presente artigo.

Figura 01 – Fluxograma de estudos analisados



Fonte: Próprios Autores.

Como pode ser observado na figura 01 foram selecionados 05 artigos. A tabela 01 mostra as principais características dos artigos selecionados.

**Tabela 01** - Características dos artigos selecionados na pesquisa.

Título	Autor (Ano)	Método	Amostra	Principais Resultados
Effects of the Selective $\alpha$ 5-GABAAR Antagonist S44819 on Excitability in the Human Brain: A TMS-EMG and TMS-EEG Phase I Study	Darmani <i>et al.</i> (2016)	Estudo de fase I com estimulação magnética transcraniana (TMS) e eletromiografia (EMG) para medir a excitabilidade cerebral.	18 voluntários saudáveis do sexo masculino	O S44819 mostrou efeitos significativos na excitabilidade cortical, com implicações para distúrbios cognitivos relacionados à função do receptor GABA-A.
GR3027 reversal of neurosteroid-induced, GABA-A receptor-mediated inhibition of human brain function: an allopregnanolone challenge study	Johansson <i>et al.</i> (2018)	Estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado.	90 indivíduos saudáveis do sexo masculino	GR3027 reverteu os efeitos inibitórios da alopregnanolona, melhorando a função cognitiva e neuronal, sugerindo um possível mecanismo para modular os efeitos do GABA-A.
Pharmacology in translation: the preclinical and early clinical profile of the novel $\alpha$ 2/3 functionally selective GABAA receptor positive allosteric modulator PF-06372865	Nickolls <i>et al.</i> (2018)	Estudo pré-clínico e clínico de fase inicial para avaliação do modulador PF-06372865 nos receptores GABA-A.	Cultura celular expressando GABA humano.	O PF-06372865 aumentou a função dos receptores GABA-A, mostrando um potencial terapêutico para distúrbios cognitivos e de comportamento relacionados aos GABA-A.
Polifarmácia e cognição em pacientes com idade avançada	Baião <i>et al.</i> (2019)	Estudo Observacional transversal.	141 prontuários para pacientes acima de 50 anos	O estudo destacou que a polifarmácia, especialmente o uso de medicamentos sedativos como o zolpidem, está associada ao aumento do risco



				de déficits cognitivos, sugerindo a necessidade de avaliação cuidadosa no uso de fármacos em idosos.
O uso de Zolpidem, seus efeitos adversos e a qualidade de sono: uma análise entre os estudantes de medicina de uma instituição do oeste do Paraná	Brill; Alrai; Oliveira (2023)	Estudo transversal, exploratório e descritivo realizado com 64 estudantes de medicina de uma instituição particular do oeste do Paraná.	64 acadêmicos de medicina	Dos participantes, 67,2% relataram uso atual ou anterior de medicamentos para dormir, sendo o Zolpidem utilizado por 39% deles. Entre os usuários de Zolpidem, 80% relataram pelo menos um efeito adverso, destacando-se alucinações (28,5%), delirium (22,8%), amnésia (20%), pesadelos (20%) e sonambulismo (8,7%). Esses resultados indicam uma associação entre o uso de Zolpidem e efeitos adversos cognitivos e comportamentais significativos, sugerindo a necessidade de cautela na prescrição e uso desse medicamento, especialmente entre estudantes de medicina.

Fonte: Próprio autor.

## DISCUSSÃO

Esta pesquisa teve por como objetivo geral investigar as implicações farmacodinâmicas do zolpidem nos receptores GABA-A que possam estar associadas ao prejuízo cognitivo em



seus usuários, contribuindo para o esclarecimento dos riscos neuropsiquiátricos envolvidos no uso deste medicamento.

O estudo conduzido por Darmani et al. (2016), utilizou um antagonista seletivo do subtipo  $\alpha_5$  dos receptores GABA-A (S44819) para investigar a excitabilidade cortical por meio de técnicas de neuroimagem funcional. Os autores demonstraram que a modulação específica dos receptores GABA-A pode alterar a excitabilidade cerebral, com implicações diretas para a cognição. Como o zolpidem atua como agonista positivo alostérico dos receptores GABA-A, principalmente nas subunidades  $\alpha_1$ , os achados de Darmani et al. (2016) ressaltam que diferentes subtipos de GABA-A desempenham papéis distintos no controle da atividade cerebral e funções cognitivas. Isso fornece uma base neurofarmacológica para compreender como compostos como o zolpidem podem impactar negativamente a cognição ao alterar o equilíbrio da inibição neural.

Darmani et al. (2016) descrevem que os receptores GABA representam a principal via inibitória do sistema nervoso central e são classificados em dois grandes grupos: os receptores GABA<sub>A</sub> e GABA<sub>B</sub>. Os GABA<sub>A</sub> são receptores ionotrópicos, isto é, canais iônicos ativados diretamente pela ligação do neurotransmissor GABA, promovendo o influxo de íons cloreto ( $\text{Cl}^-$ ) e resultando em inibição neuronal rápida (fásica ou tônica). Esses receptores são formados por diferentes combinações de subunidades, como  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$  e  $\alpha_5$ , cada uma com funções fisiológicas e localizações distintas no cérebro. Já os receptores GABA<sub>B</sub>, do tipo metabotrópico, atuam de forma indireta via proteínas G, gerando respostas mais lentas e prolongadas, e não são diretamente envolvidos na ação do zolpidem.

Em consonância, Johansson et al. (2018) reforçaram essa perspectiva ao demonstrarem que o composto GR3027 foi capaz de reverter a inibição induzida pela alopregnanolona — um neuroesteroide que atua como modulador dos receptores GABA-A. A reversão dos efeitos inibitórios resultou em melhora da função cognitiva, implicando que a modulação do sistema GABAérgico pode ser tanto deletéria quanto benéfica para a cognição, dependendo do tipo de agonismo e dos subtipos de receptores envolvidos. Este estudo, portanto, sustenta a hipótese de que o zolpidem, ao potencializar a ação GABA-A, pode contribuir para déficits cognitivos, especialmente quando utilizado de maneira contínua ou em doses elevadas.

Nickolls et al. (2018) estudaram o modulador PF-06372865, seletivo para as subunidades  $\alpha_2/3$  dos receptores GABA-A. Embora a amostra exata não tenha sido informada, os resultados indicaram que a modulação seletiva desses subtipos produziu efeitos promissores para

transtornos de comportamento e cognição, com menos efeitos adversos sedativos. Este achado reforça que o perfil de ligação e seletividade do zolpidem por subunidades  $\alpha_1$  pode ser um fator de relevância na origem dos efeitos colaterais cognitivos, em contraste com moduladores seletivos de outras subunidades que tendem a preservar a função cognitiva.

Reforçando esses achados, Fitzgerald; Wright e Heldt (2014) relatam que os receptores  $\alpha_1$ -GABA(A) desempenham um papel importante na mediação dos principais efeitos comportamentais e cognitivos do zolpidem e dos benzodiazepínicos, incluindo os prejuízos de memória, além de contribuírem parcialmente para os efeitos hipnóticos, os padrões eletroencefalográficos do sono e as propriedades anticonvulsivantes e ansiolíticas desses fármacos.

Johansson et al. (2018) descrevem que os receptores GABA-A consistem em canais iônicos heteropentaméricos, constituídos por combinações de subunidades pertencentes a uma família composta por 19 membros (6  $\alpha$ , 3  $\beta$ , 3  $\gamma$ , além das subunidades  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\theta$ ,  $\pi$  e 3  $\rho$ ). As propriedades funcionais desses receptores variam de acordo com o subtipo específico e sua distribuição no sistema nervoso central. Receptores GABA-A extrassinápticos que contêm a subunidade  $\alpha_5$  apresentam um papel relevante no hipocampo, estrutura cerebral responsável pelos processos de aprendizagem e memória. Em contraste, os receptores que expressam a subunidade  $\alpha_1$ , distribuídos e predominantemente localizados nas sinapses, estão envolvidos na mediação da sedação e do sono.

3232

Ademias, Baião et al. (2019) exploraram a relação entre polifarmácia e cognição em idosos, evidenciando que o uso de sedativos hipnóticos como o zolpidem está associado a maiores riscos de prejuízo cognitivo nesta população. Embora não se trate de um estudo mecanístico, os dados observacionais corroboram as evidências pré-clínicas e experimentais ao sugerirem que os efeitos inibitórios prolongados nos receptores GABA-A, particularmente em cérebros envelhecidos, podem comprometer funções cognitivas como memória e atenção. A associação direta entre uso de zolpidem e déficit cognitivo observada neste estudo reforça a necessidade de cautela em populações vulneráveis.

Por fim, o estudo realizado por Brill, Alrai e Oliveira (2023), analisou os efeitos adversos do zolpidem em estudantes de medicina. A alta prevalência de efeitos cognitivos e comportamentais adversos relatados entre os usuários — incluindo alucinações, amnésia, delirium e sonambulismo — oferece evidência direta da ocorrência desses sintomas em um grupo jovem e saudável. Esses resultados são especialmente relevantes por demonstrarem que

mesmo em populações fora do perfil geriátrico, o zolpidem pode provocar alterações no funcionamento cerebral, provavelmente mediadas pela hiperatividade do sistema GABAérgico induzida pela ação do fármaco nas subunidades  $\alpha_1$ .

Corroborando com os achados deste estudo, Cheng et al. (2017), descrevem em seu sobre a associação entre o uso de Zolpidem e o risco de doença de Alzheimer entre idosos, onde o uso cumulativo elevado de zolpidem no primeiro ano após o início do tratamento foi associado a um risco fortemente maior de desenvolvimento da doença de Alzheimer em idosos, esses achados sugerem que a exposição prolongada ao zolpidem pode contribuir para alterações neurodegenerativas, possivelmente relacionadas à modulação persistente dos receptores GABA-A, especialmente em estruturas cerebrais críticas para a memória, como o hipocampo.

Em conformidade Inagaki et al. (2010) concluem que o zolpidem é clinicamente muito eficaz no tratamento da insônia, no entanto, pode ocorrer comportamento incomum como reações neuropsiquiátricas adversas, alucinações, amnésia e sonambulismo.

Em síntese, os estudos analisados ao longo do tempo convergem para a compreensão de que os efeitos farmacodinâmicos do zolpidem nos receptores GABA-A — particularmente por sua afinidade pelas subunidades  $\alpha_1$  — estão fortemente associados a prejuízos cognitivos e comportamentais. Esses efeitos são corroborados por evidências experimentais, observacionais e clínicas, indicando que o uso prolongado ou inadequado do zolpidem representa um risco neuropsiquiátrico considerável. Assim, esta revisão contribui para o esclarecimento dos mecanismos neurobiológicos envolvidos nesses efeitos adversos e reforça a importância da prescrição criteriosa e do monitoramento contínuo dos usuários deste medicamento.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do aumento do consumo de zolpidem, sobretudo em contextos de uso prolongado, e dos relatos de eventos adversos relacionados à cognição, torna-se imprescindível aprofundar o entendimento dos mecanismos envolvidos nesses efeitos. Embora a eficácia do zolpidem como hipnótico de curta duração esteja amplamente estabelecida, os impactos neurocognitivos decorrentes de sua ação farmacodinâmica sobre os receptores GABA-A ainda carecem de investigação aprofundada.

A presente revisão teve como objetivo investigar as implicações farmacodinâmicas do zolpidem nos receptores GABA-A que possam estar associadas ao prejuízo cognitivo em seus usuários, contribuindo para o esclarecimento dos riscos neuropsiquiátricos envolvidos no uso

deste medicamento. Com base na análise dos estudos selecionados, conclui-se que a atuação do zolpidem sobre subunidades específicas dos receptores GABA-A, particularmente a subunidade alfa-1, está relacionada a alterações na atividade cerebral e pode impactar nas funções cognitivas como memória, atenção e percepção. Esses achados respondem diretamente à pergunta de pesquisa e reforçam a necessidade de cautela no uso clínico do zolpidem, especialmente em populações vulneráveis ou em tratamentos de longa duração.

A presente revisão permitiu compreender, de forma aprofundada, as implicações farmacodinâmicas do zolpidem nos receptores GABA-A e sua possível associação com prejuízos cognitivos. A análise dos estudos selecionados evidenciou que a ação do zolpidem sobre subunidades específicas desses receptores está diretamente relacionada a alterações na atividade cerebral, impactando funções como memória, atenção e percepção.

Observou-se que, embora o zolpidem seja amplamente utilizado como hipnótico, seu uso pode desencadear efeitos adversos neuropsiquiátricos importantes. Entre esses efeitos, destacam-se alucinações, amnésia, sonambulismo e quadros de confusão mental, tanto em adultos jovens quanto em idosos. Tais manifestações indicam que a atuação sobre os receptores GABA-A pode ultrapassar o efeito terapêutico desejado e comprometer o funcionamento cognitivo de maneira significativa.

3234

Além disso, os resultados reforçam a importância de se considerar o tempo de uso, a dosagem e o perfil do paciente ao prescrever esse medicamento. Pacientes em situações de vulnerabilidade, como os que fazem uso concomitante de múltiplos fármacos ou estão submetidos a altos níveis de estresse, demonstram maior suscetibilidade aos efeitos adversos. A individualização do tratamento e o monitoramento contínuo se mostram essenciais para a segurança do paciente.

É necessário, portanto, que profissionais de saúde estejam atentos aos riscos associados ao uso do zolpidem, especialmente em tratamentos prolongados ou em populações sensíveis. A avaliação criteriosa da necessidade do uso, bem como a busca por alternativas terapêuticas menos prejudiciais à cognição, deve fazer parte da conduta clínica.

Conclui-se que o zolpidem, apesar de sua eficácia na indução do sono, apresenta potenciais riscos para a função cognitiva devido à sua atuação nos receptores GABA-A. O uso desse fármaco deve ser orientado por uma abordagem cautelosa e baseada em evidências, com o objetivo de equilibrar os benefícios terapêuticos com a prevenção de efeitos adversos. Essa

revisão contribui para ampliar o entendimento sobre os riscos envolvidos no uso do zolpidem e destaca a importância da prescrição consciente e do acompanhamento profissional adequado.

## REFERÊNCIAS

AZEVEDO, B. O. *et al.* Perfil farmacoterapêutico do Zolpidem. *Revista Brasileira de Ciências Biomédicas*. v. 3, e0642022, p. 1–7, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.46675/rbcm.v3i1.64>. Acesso em: 21 mar. 2025.

BAIÃO M.L *et al.* Polifarmácia e cognição em pacientes com idade avançada. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, São Paulo, v. 17, n. 4, p. 180–182, dez. 2019. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1284242>. Acesso em: 10 maio 2025.

BRILL, J.A.; ALRAI, O. A.; OLIVEIRA, J. K. O uso de Zolpidem, seus efeitos adversos e a qualidade de sono: uma análise entre os estudantes de medicina de uma instituição do oeste do Paraná. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, São Paulo, v. 9, n. 9, p. 2488–2503, out. 2023. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/11357>. Acesso em: 10 maio 2025.

CAVALIERI, M. F. Efeitos do uso crônico do zolpidem para tratamento da insônia em idosos e sua relação com a doença de Alzheimer. *Debates em Psiquiatria*, Rio de Janeiro, v. 14, p. 1–19, 2024. DOI: 10.25118/2763-9037.2024.v14.1356. Disponível em: <https://revistardp.org.br/revista/article/view/1356>. Acesso em: 21 mar. 2025.

CHENG, H. T. *et al.* The Association Between the Use of Zolpidem and the Risk of Alzheimer's Disease Among Older People. *Journal Of The American Geriatrics Society*, [S.L.], v. 65, n. 11, p. 2488–2495, 7 set. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jgs.15018>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28884784/>. Acesso em: 18 maio 2025.

DARMANI, G. *et al.* Effects of the selective  $\alpha 5$ -GABAA receptor antagonist S44819 on human brain excitability: a phase I, TMS-EMG and TMS-EEG study. *Journal of Psychopharmacology*, London, v. 30, n. 4, p. 377–386, abr. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27927951/>. Acesso em: 10 maio 2025.

DOS SANTOS JUNIOR, C. M. *et al.* Zolpidem: Aumento Do Seu Uso Associado Ao Cenário Pandêmico Da Covid-19. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, [S. l.], v. 5, n. 3, p. 955–982, 2023. DOI: 10.36557/2674-8169.2023v5n3p955-982. Disponível em: <https://bjih.s.emnuvens.com.br/bjih.s/article/view/333>. Acesso em: 21 mar. 2025.

FITZGERALD, A. C.; WRIGHT, B.T.; HELDT, S. A. The behavioral pharmacology of zolpidem: evidence for the functional significance of  $\alpha 1$ -containing gabaa receptors. *Psychopharmacology*, [S.L.], v. 231, n. 9, p. 1865–1896, 22 fev. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-014-3457-x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24563183/>. Acesso em: 18 maio 2025.

GALVÃO, Taís Freire; PANSANI Thais de Souza Andrade. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA\*. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, v. 2, n. 24, p. 335–342, jun. 2015. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/ress/a/TL99XM6YPx3Z4rxn5WmCNCf/?lang=pt>. Acesso em: 18 maio 2025.

INAGAKI, T. et al. Adverse reactions to zolpidem: case reports and a review of the literature. *Primary Care Companion for CNS Disorders*, v. 12, n. 2, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21494350/>. Acesso em: 21 mar. 2025.

INSTITUTO DE PSIQUIATRIA DO PARANÁ (Brasil). **Efeitos colaterais no sistema nervoso central associado ao uso de zolpidem.** 2025. Disponível em: <https://institutodepsiquiatriapr.com.br/blog/efeitos-colaterais-no-sistema-nervoso-central-associado-ao-uso-de-zolpidem/>. Acesso em: 18 maio 2025.

JOHANSSON, Maja. et. al. GR3027 reversal of neurosteroid-induced, GABA-A receptor-mediated inhibition of human brain function: an allopregnanolone challenge study. *Psychopharmacology*, Berlin, v. 235, n. 5, p. 1533–1543, maio 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29492615/>. Acesso em: 10 maio 2025.

LIMA, Marcelo G.; TARDELLI, Vitor S.; FIDALGO, Thiago M.. Brazil tightens the reins on Z-drugs: new regulations for zolpidem and eszopiclone. *Brazilian Journal Of Psychiatry*, [S.L.], v. 46, n. 1, p. 1-2, 2024. EDITORA SCIENTIFIC. <http://dx.doi.org/10.47626/1516-4446-2024-3732>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/mYJ49cKRQ45MS5HYFQ5Tk5Q/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 18 maio 2025.

NICKOLLS, S. et al. Pharmacology in translation: the preclinical and early clinical profile of the novel  $\alpha_2/\beta_3$  functionally selective GABAA receptor positive allosteric modulator PF-06372865. *British Journal of Pharmacology*, London, v. 175, n. 4, p. 708–725, fev. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29214652/>. Acesso em: 10 maio 2025.

3236

SOUZA, M. F.; LIMA, RS; PEREIRA, AL Efeitos do uso típico do Zolpidem para tratamento da insônia em idosos e sua relação com a doença de Alzheimer. *Debates em Psiquiatria*, v. 12, n. 3, pág. 45-52, 2023. Disponível em: <https://revitardp.org.br/revista/article/view/1356/1056>. Acesso em: 21 mar. 2025.